Uber 3- und 5-Monochlor-1-Phenyl-2-Methyl-Pyrazolone und -Thiopyrazolone

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der

philosophischen Fakultät der Universität Rostock.

ACAD. LIBRARY BERL.

Von

Ernst Kirstein

aus Landsberg, Ostpr.

Tag der Promotion: 18. Dezember 1911.

Druck: Carl Hinstorffs Buchdruckerei, Rostock.

Referent: Herr Professor Dr. A. Michaelis.

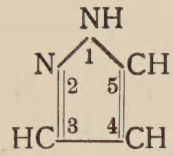
Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

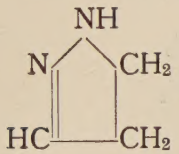
https://archive.org/details/IA41553615_0067

Einleitung.

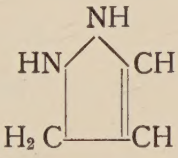
Das Pyrazol



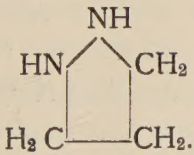
liefert bei der Reduktion zunächst Pyrazolin



bezw.

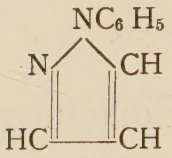


dann weiter Pyrazolidin, die vollkommen hydrierte Verbindung

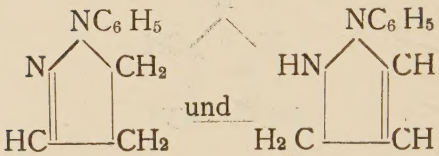


Von Abkömmlingen dieser Körper sind die in 1-Stellung den Phenylrest enthaltenden am genauesten untersucht. Wir erhalten also durch Einführung dieses Aryls in die 1-Stellung der oben genannten Verbindungen

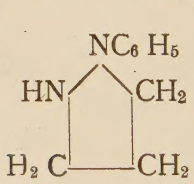
1-Phenylpyrazol



weiter 1-Phenylpyrazolin

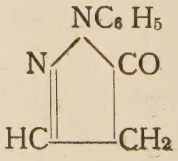


und drittens 1-Phenylpyrazolidin

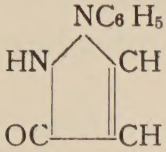


Von den Pyrazolinen und dem Pyrazolidin leiten sich nun wiederum wichtige Abkömmlinge ab, die durch Ersatz von je zwei Atomen H durch O entstehen.

Durch Substitution zweier H durch O im 1-Phenylpyrazolin, das einemal in 5-, das anderemal in 3-Stellung, gelangen wir zum 1-Phenyl-5-Pyrazolon

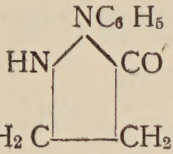


und 1-Phenyl-3-Pyrazolon

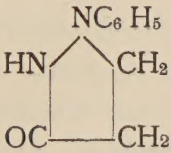


In gleicher Weise leiten sich vom 1-Phenyl-pyrazolidin ab:

1-Phenyl-5-pyrazolidon

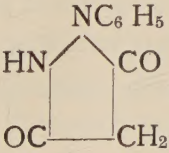


und 1-Phenyl-3-pyrazolidon



Durch Ersatz der beiden in 3- und 5-Stellung befindlichen H_2-Gruppen durch Sauerstoff im Pyrazolidin entstehen die als 3,5-Pyrazolidone bezeichneten Verbindungen, in unserem Falle

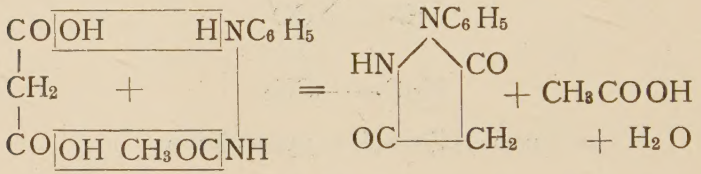
1-Phenyl-3,5-pyrazolidon



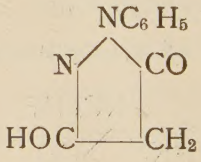
Diese Verbindung nun bildet die Grundlage für die Ausgangsverbindungen in vorliegender Arbeit.

Theoretischer Teil.

Nach A. Michaelis und Schenk[1] werden 3,5-Pyrazolidone durch Erwärmen molekularer Mengen Malonsäure oder alkylierter Malonsäuren mit Acetylphenylhydrazin bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid hergestellt. Die Bildung der Verbindung lässt sich durch folgende Gleichung veranschaulichen:



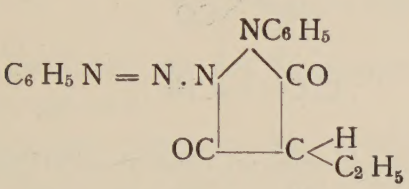
Das 1-Phenyl-3,5-pyrazolidon wurde schon früher, jedoch in schlechter Ausbeute von A. Michaelis und Burmeister[2] aus Chlormalonsäureester und Phenylhydrazin gewonnen. Es reagiert nach den kurze Zeit darauf vorgenommenen Untersuchungen von A. Michaelis und Röhmer[2] als 1-Phenyl-3-hydroxyl-5-pyrazolon



nach W. Lutze[4] aber auch als 3,5-Pyrazolidon.

1) Ber. 40, S, 3568.
2) Ber. 25, S. 1502.
3) Ber. 31, S. 3003.
4) Inaug. Dissert. Rostock 1910, S. 19.

Nach dessen Untersuchung liefert das in 4-Stellung alkylierte 3-5-Pyrazolidon mit Diazobenzolchlorid eine Diazoamidoverbindung



wonach also das H in 2-Stellung durch den Diazorest ersetzt wird.

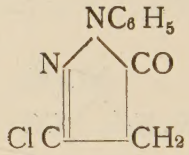
Es ist wohl anzunehmen, dass dieses Wasserstoffatom sehr leicht beweglich ist, so dass die CO-Gruppe in 3-Stellung oft in der Enolform reagiert; beide Schreibweisen wären demnach zulässig.

Es ist auch möglich, dass die — labile — Ketoform mit der Zeit in die Enolform übergeht. Dafür spricht die Tatsache, dass die frische, mehrmals aus Alkohol umkristallisierte Verbindung von weisser Farbe ist — entgegen den Angaben von Konrad Schenk[1] — und erst allmählich eine hellgelbe bis hellrote Farbe annimmt.

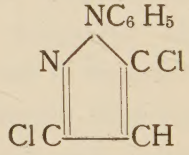
Auch die zweite CO-Gruppe reagiert bei entsprechender Behandlung in der Enolform dadurch, dass ein Wasserstoffatom der in 4-Stellung befindlichen CH_2-Gruppe zur 5-Stellung wandert. So wurde durch Einwirkung von 1 Molekül Phosphoroxychlorid im Druckrohr und Wasserbadtemperatur das 1-Phenyl-3-chlor-

1) Konrad Schenk, Inaug. Dissert. Rostock 1908, Seite 40.

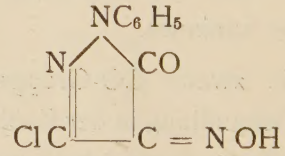
5-Pyrazolon von A. Michaelis und Röhmer[1] erhalten.



Wird dieses mit einem weiteren Molekül Phosphoroxychlorid auf eine Temperatur von 150° mehrere Stunden lang im Druckrohr erhitzt, so entsteht das 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol[2].

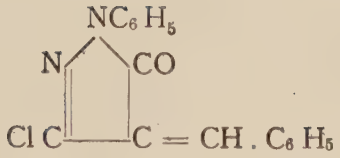


Aus dem 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolon wurde von A. Michaelis und Röhmer[3] das 1-Phenyl-3-chlor-4-isonitroso-5-pyrazolon



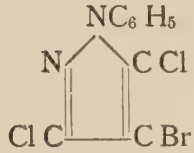
durch Einwirkung von salpetriger Säure erhalten, ferner das 1-Phenyl-3-chlor-4-benzyliden-5-pyrazolon

1) A. Michaelis und Röhmer; Ber. 31, S. 3009.
2 und 3) Ebenda.

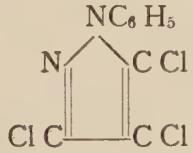


durch Erwärmen mit der berechneten Menge Benzaldehyd auf 130°.

Aus dem schon vorhin erwähnten 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol erhielt Simon[1] durch Einwirkung von Brom das 1-Phenyl-4-brom-3-5-dichlorpyrazol



und durch Erhitzen mit Phosphorpentachlorid das 1-Phenyl-3-4-5-trichlorpyrazol



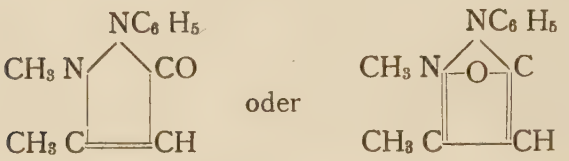
Diese letzte Verbindung wurde von R. Barth[2] auch durch Einleiten von Chlor in die Chloroformlösung des 1-Phenyl-3-5-dichlorpyrazols gewonnen.

Die entsprechenden Bromverbindungen, 1-Phenyl-3-5-dibrompyrazol und 1-Phenyl-3-4-5-tribrompyrazol haben die letztgenannten Herren in derselben Weise hergestellt.

---

1) Inaug. Dissert. Rostock 1904.
2) Inaug. Dissert. Rostock 1910.

Bei der Behandlung des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons mit Jodmethyl und darauffolgend mit Kalilauge auf das entstandene Produkt entsteht bekanntlich das 1-Phenyl-2-3-dimethyl-5-pyrazolon oder Antipyrin[1]



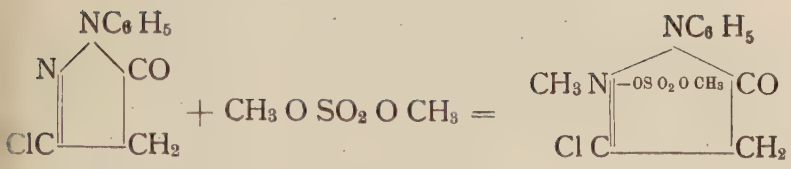
Bei dieser Reaktion wird in der ersten Phase Jodmethyl in 2-Stellung addiert, in der zweiten Phase tritt das Jod dieser Gruppe mit einem Atom Wasserstoff in 4- bezw. 5-Stellung als Jodwasserstoff aus, wodurch bei der Knorrschen Formel eine Änderung in der Struktur des Moleküls bewirkt wird.

Es war nun zunächst meine Aufgabe bezüglich des 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolons zu untersuchen, ob eine Methylierung des in 2-Stellung befindlichen Stickstoffatomes möglich wäre und so eine dem Antipyrin analog zusammengesetzte Verbindung zustande käme, die in 3-Stellung anstelle der Methylgruppe ein Chloratom enthält. Dieses ist nun der Fall.

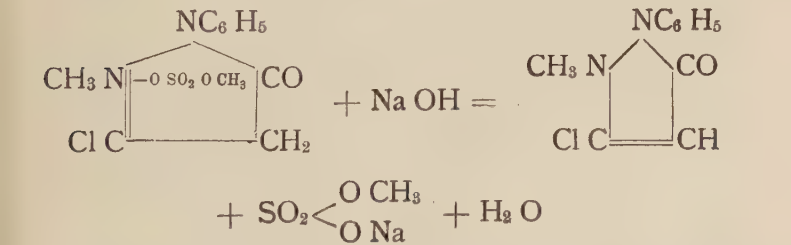
Wird das 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolon mit der fünffachen Menge Dimethylsulfat sechs Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt, so bildet sich das Sulfatmethylat nach folgender Gleichung:

---

1) Ludwig Knorr, Ann. 238, S. 160 und 203.

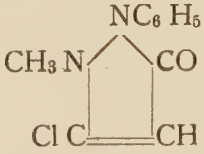


Das Produkt löst sich langsam in warmem Wasser; es wird dann mit Natronlauge — oder Natriumkarbonat, in welchem Falle man starke Entwickelung von Kohlensäure bemerkt — neutralisiert. Versetzt man diese Lösung mit Jodkalium, so bleibt dies ohne jede Einwirkung; denn es fällt weder ein — vielleicht schwer lösliches — Jodmethylat aus, noch wird ein solches beim Ausschütteln mit Chloroform erhalten, sondern unmittelbar das in 2-Stellung methylierte Pyrazolon. Bei der Neutralisation der Sulfatmethylatlösung mit Natronlauge (bezw. Natriumkarbonat) findet demnach folgender Vorgang statt:

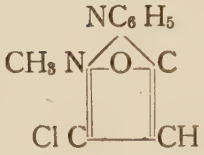


Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässerige Lösung hinterlässt nach dem Eindampfen auf dem Wasserbade ein gelblich braunes Salzgemisch. Extrahiert man dieses mit Äther und Alkohol, so erhält man beim Eindunsten der Auszüge ein braunes harziges Oel; es konnte hieraus jedoch keine einheitliche Verbindung isoliert werden.

Das 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolon besitzt die Konstitution eines Antipyrins; wir können die Verbindung daher auch kurz als 3-Chlor-5-Antipyrin bezeichnen und die Formulierurg entweder nach L. Knorr vornehmen



oder nach der von A. Michaelis[1] verteidigten Schreibweise



Der Körper kristallisiert aus Ligroin in weissen glänzenden Nadeln oder monoklinen Prismen, die den Schmelzpunkt 67° haben. Gleich dem Antipyrin gibt er in wässeriger Lösung mit Eisenchlorid Dunkelrotfärbung, mit salpetriger Säure jedoch keine blaugrüne Färbung bezw. Abscheidung einer grünen Nitrosoverbindung, sondern mit Mineralsäure angesäuert, eine allmählich eintretende Rotfärbung bezw. Abscheidung von lebhaft roten Kristallen, deren Natur noch besprochen wird. Er besitzt schwach basische Natur und bildet mit Säuren kristallisierte Salze; so wurde das salzsaure und pikrinsaure Salz hergestellt, sowie das Gold- und Platindoppelsalz.

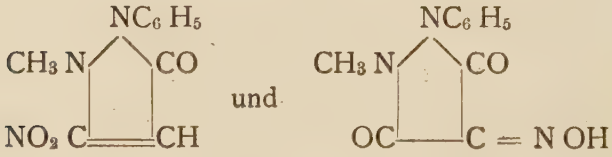
1) Ann. d. Ch., Band 320.

Im Gegensatz zum Antipyrin reagiert die Verbindung nicht mit Benzaldehyd; bei schwachem Erwärmen damit bleibt sie unverändert, bei stärkerem Erhitzen tritt Verharzung ein.

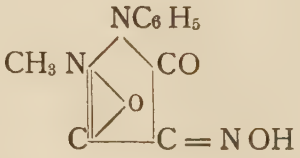
Das Antipyrin von Knorr bildet mit Salpetersäure eine Nitroverbindung, während die in 3-Stellung Chlor enthaltende Verbindung mit Salpetersäure beim Erwärmen harzige braunrote Flocken abscheidet, aus der eine einheitliche Substanz nicht isoliert werden konnte.

Interessant ist die schon oben erwähnte Einwirkung von salpetriger Säure in mineralsaurer Lösung. Werden molekulare Mengen 3-Chlor-Antipyrin und Natriumnitrit in wässeriger Lösung zusammengebracht und dann Salzsäure oder Schwefelsäure zugesetzt, so entsteht eine weissliche Fällung, deren Farbe aber in wenigen Sekunden in ein helles Rot, dann Tiefrot übergeht. Nach einiger Zeit haben sich tiefrot gefärbte Kristalle abgeschieden, die sich nach dem Umkristallisieren aus Alkohol als chlorfrei erweisen. Um das Chlor der Verbindung, das bei dieser Reaktion in Freiheit gesetzt sein müsste, nachzuweisen, wurde die Operation unter Zuhilfenahme von Schwefelsäure anstelle der Salzsäure ausgeführt. Es konnte dann in der Tat das Chlor im Filtrat durch Silbernitrat nachgewiesen werden. Wendet man anstelle der Mineralsäure Essigsäure oder eine andere organische Säure an, so geht die Reaktion nicht vor sich. Die erhaltene rote Verbindung löst sich schwer in Wasser und verdünnten Säuren, wohl aber leicht in Alkalien. Es lag daher der Gedanke nahe, das

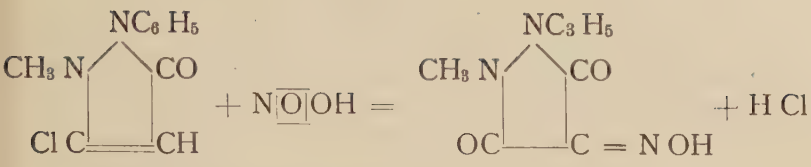
Vorhandensein einer OH-Gruppe, bezw. eines Isonitrosorestes anzunehmen. Wenn dieses letzte der Fall wäre, so müsste die Verbindung beim Kochen mit Säuren Hydroxylamin abspalten. In der Tat ergab sich, dass bei längerem Erhitzen der Verbindung mit starker Salzsäure das Filtrat auf ammoniakalische Silberlösung sowie Fehlings Lösung stark reduzierend wirkte. Danach war die Annahme einer Isonitrosogruppe richtig. Nach der Elementaranalyse, welche die Zusammensetzung $C_{10} H_9 O_3 N_3$ ergab, kamen die beiden Formeln



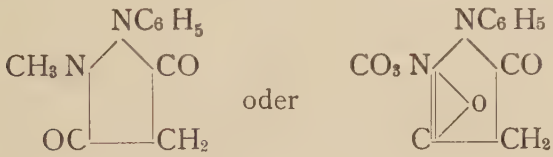
in betracht. Da nur die zweite von diesen eine Isonitrosogruppe enthält, so konnte nur diese in Frage kommen. Es lag also das 1-Phenyl-2-methyl-4-isonitroso-3-5-pyrazolidon oder, nach anderer Schreibweise, 4-Isonitroso-Malonyl-Antipyrin



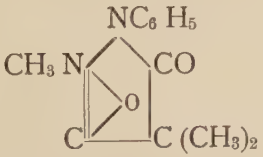
vor. Die Reaktion vollzieht sich nach folgender Gleichung



Die erhaltene Verbindung ist das 4-Isonitrosoderivat des 1-Phenyl-2-methyl-3-5-pyrazolidons, das von Werner Lutze[1] durch Kondensation von Malonsäure mit acetyliertem symmetrischem Methylphenylhydrazin bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid erhalten und von ihm auch als Malonyl-Antipyrin bezeichnet wurde:



A. Michaelis und Schenk[2] hatten aus Dimethylmalonsäure und acetyliertem symmetrischem Methylphenylhydrazin eine Verbindnng der Konstitution

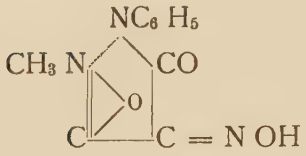


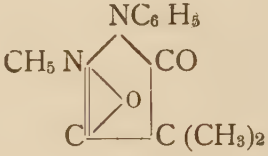
erhalten und bezeichneten sie als 1-Phenyl-2-4-4-trimethyl-3-Antipyrin. Sie stellt also die 4-Dimethyl-

1) Inaug. Dissert. Rostock 1910, S. 58.

2) { Ber. 40, S. 3568.
   { Inaug. Dissert. Rostock 1908. S. 21.

verbindung des Malonyl-Antipyrins dar und hat da zwei Methylgruppen, wo bei meiner Verbindung eine Isonitrosogruppe vorhanden ist:



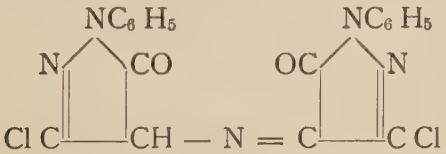


Die Reaktion zeigt uns, dass das Chlor im 3-Chlor-Antipyrin nicht allzu fest gebunden ist, jedenfalls aber eine Nitro- oder Isonitroso-Gruppe in seiner Nachbarschaft nicht zulässt.

Ich untersuchte deswegen die Einwirkung von Alkali auf das 4-Chlor-Antipyrin. Dabei ergab sich, dass Kalilauge bei Wasserbadtemperatur unter Atmosphärendruck überhaupt nicht einwirkte. Bei mehrstündigem Erhitzen damit auf 120° im Druckrohr war wohl ein Teil des Chlors ausgetreten — durch Silbernitrat nachweisbar —, doch war das gebildete Produkt in eine harzige braune Masse verwandelt, aus der sich kein kristallisierter Körper abscheiden liess.

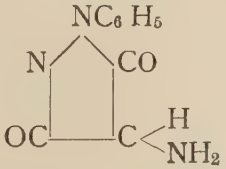
Die Bildung einer Isonitrosoverbindung des 1-Phenyl-2-methyl-3-5-Pyrazolidons befindet sich in Uebereinstimmung mit der Tatsache, dass 3-Pyrazolone bei Einwirkung von salpetriger Säure Nitroso-, bei Anwendung eines starken Ueberschusses derselben Nitroverbindungen liefern, 5-Pyrazolone sowie 3-5-Pyrazolidone dagegen Isonitrosoderivate.

Bei der Reduktion liefern die genannten Derivate der 3-Pyrazolone vollkommen beständige Amidoverbindungen, während bei den 5-Pyrazolonen das Reduktionsprodukt an der Luft schnell zur entsprechenden Rubazonsäure oxydiert wird. Ein Beispiel der letzten Art zeigt das schon erwähnte 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolon, dessen Isonitrosoderivat[1] nach der Reduktion mit Zinkstaub in Eisessiglösung und darauffolgende Behandlung mit Eisenchlorid nach R. Barth die Rubazonsäure[2]



liefert. Die 3-5-Pyrazolidone liegen nun in bezug auf ihre Amidoverbindungen in der Mitte zwischen den 3- und 5-Pyrazolonen. Aus dem von A. Michaelis und Burmeister[3] erhaltenen 1-Phenyl-4-isonitroso-3-5-pyrazolidon isolierte R. Barth das

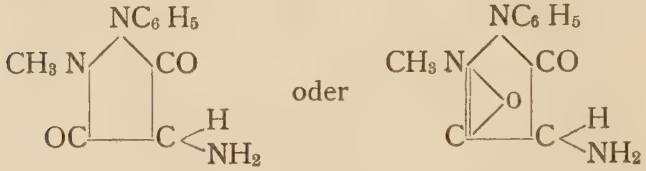
1-Phenyl-4-amido-3-5-pyrazolidon



in Form weisser Flocken, die sich aber an der Luft schnell zersetzten.

1) Ber. 31, S. 3009.
2) Inaug. Dissert. Rostock 1910.
3) Ber. 25, S. 1511.

Das in 2-Stellung methylierte Isonitrosoderivat des 3,5-Pyrazolidons, das ich aus dem 3-Chlor-Antipyrin erhielt, liefert nun bei der Reduktion mit Natriumhydrosulfit eine Amidoverbindung, die ziemlich beständig ist. Die Verbindung, die man als 1-Phenyl-2-methyl-4-amido-3,5-pyrazolidon oder als 4-Amido-Malonyl-Antipyrin

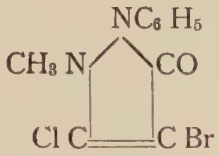


bezeichnen kann, bildet, aus hydrosulfithaltigem Wasser umkristallisiert, glänzende, weisse, schuppenförmige, bei etwa 180° schmelzende Kristalle, die sich unter Abschluss des Lichtes recht gut halten und sich erst ganz ällmählich so aufbewahrt gelb färben; am Licht dagegen, besonders am direkten Sonnenlicht, werden sie schnell oxydiert. Das Amidoantipyrin ist eine sehr schwache Base, die ein unbeständiges salzsaures Salz liefert.

Eine analoge Reaktion, wie die mit salpetriger Säure, konnte nun auch mit anderen Agentien erwartet werden. Es wurden in dieser Richtung Versuche mit Diazobenzolchlorid angestellt; doch ergab sich, dass dieses mit dem 3-Chlor-Pyrazolon nicht reagiert hatte, indem dasselbe unverändert wiedererhalten wurde.

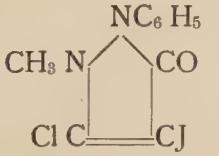
Durch Einwirkung von Brom auf das 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolon in Chloroformlösung wird der Wasserstoff in 4-Stellung durch Brom ersetzt;

das gebildete 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-4-brom 5-pyrazolon



wird nach dem Verdunsten des Chloroforms aus alkoholischer Lösung in feinen weissen Nadeln erhalten, die bei 152° schmelzen.

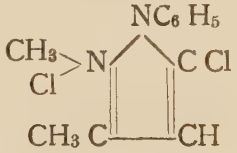
In entsprechender Weise liefert Jod in alkoholischer oder Chloroform-Lösung das 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-4-jod-5-pyrazolon.



Die aus Alkohol in gelblich weissen Kristallen erhaltene Verbindung schmilzt bei 182°.

Das 3-Chlor-Antipyrin verhält sich demnach in bezug auf seine Halogensubstitutionsprodukte in 4-Stellung genau wie das Knorrsche Antipyrin; dagegen war die Bildung von Additionsprodukten, des Dibromides und Dijodides, nicht zu bemerken, denn auch bei Anwendung eines Überschusses von Brom oder Jod entstand in der Chloroformlösung kein Niederschlag. Da die bis jetzt hergestellten Dibromide und Dijodide der Antipyrine in Chloroform unlöslich sind, so ist anzunehmen, dass sich solche Derivate von unserem Körper garnicht gebildet haben.

Nach den Untersuchungen von A. Michaelis entstehen bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf die 5- und 3-Antipyrine die Chlormethylate der entsprechenden Pyrazole und aus diesen vermittels Kaliumsulfhydrat in geeigneten Lösungsmitteln die 5- und 3-Thiopyrine, bezw. bei Anwendung von Kaliumhydroselenid Selenopyrine. So erhielten A. Michaelis und R. Pasternack[1] durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Antipyrin das 1-Phenyl-2-chormethyl-3-methyl-5-chlorpyrazol

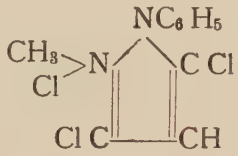


In Verbindung mit H. Bindewald[2] und M. Stein[3] stellte A. Michaelis hieraus das Thio- und Selenopyrin dar.

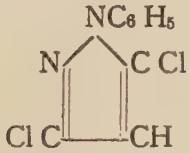
Es galt nun zu untersuchen, ob unsere Verbindung, die ja in 3-Stellung ein Cl anstelle einer Methylgruppe im Knorrschen Antipyrin enthält, in ähnlicher Weise reagiert. Zur Gewinnung der Chlormethylverbindung wurde das 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolon zunächst genau wie beim Antipyrin drei Stunden lang mit Phosphoroxychlorid auf 130° erhitzt, hierbei aber nur eine ganz geringe Menge davon erhalten; in der Hauptsache war 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol entstanden. Es wurden dann verschiedene

1) Ber. 32, S. 2400.
2) Ann. d. Ch. 320, S. 4.
3) Ann. d. Ch. 320, S. 32.

Versuche hinsichtlich der Temperatur und Einwirkungsdauer angestellt: Zweistündiges Erhitzen auf dem Wasserbade mit der doppelten Menge Phosphoroxychlorid führte zum besten Ergebnis, doch wird immer ein kleiner Teil der Ausgangsverbindung in 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol übergeführt. Aus dem 3-Chlor-Antipyrin entsteht also einerseits das 1-Phenyl-2-chlormethyl-3,5-dichlorpyrazol



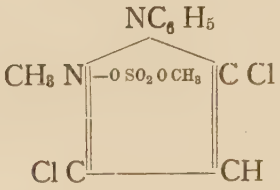
andererseits das 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol.



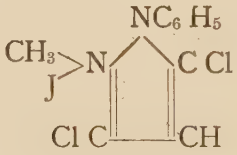
Aus der Darstellung ist schon ersichtlich, dass die Chlormethylgruppe sehr lose gebunden ist. In der Tat zeigt sich beim Trocknen — die Verbindung kristallisiert mit 1 Molekül Wasser —, dass eine Temperatur von 97° schon einen Teil davon abspaltet. Die wasserhaltige Verbindung sintert bei 110° zusammen und schmilzt wasserfrei bei 155—158°. Sie löst sich in absolutem Alkohol und wird daraus durch viel Äther gefällt und auf diese Weise gereinigt.

Das als Nebenprodukt erhaltene 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol, das von A. Michaelis und Röhmer, wie bereits erwähnt, aus dem 1-Phenyl-3,5pyrazolidon

gewonnen wurde, bildet sehr leicht ein Jodmethylat Zu diesem Zwecke wird es durch Erhitzen mit Dimethylsulfat in das Sulfatmethylat

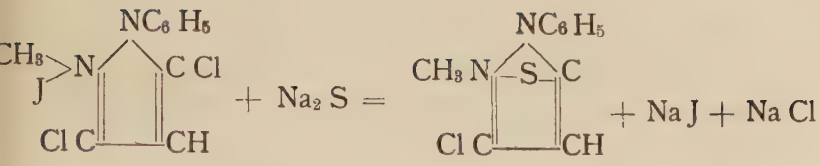


übergeführt und aus der neutralisierten Lösung desselben das 1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-dichlorpyrazol

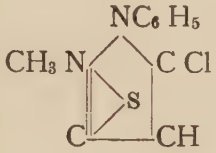


auf Zusatz der äquivalenten Menge Jodkalium-Lösung gefällt; durch Lösen in absolutem Alkohol und Fällen mit Äther wird es gereinigt. Es kristallisiert mit 2 Molekülen Wasser, färbt sich bei etwa 140° braun und schmilzt bei 166—167°. In kaltem Wasser ist es ziemlich schwer löslich.

Aus der wässerigen Lösung des 1-Phenyl-2-jodmethyl- (oder chlormethyl-) 3,5-dichlorpyrazols fällt auf Zusatz von Schwefelnatrium das zugehörige Thiopyrin aus. Die Reaktion kann hierbei entweder mit den Chloratomen der 2- und 5-Stellung eingetreten sein und sich das 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-2,5-thiopyrazol gebildet haben



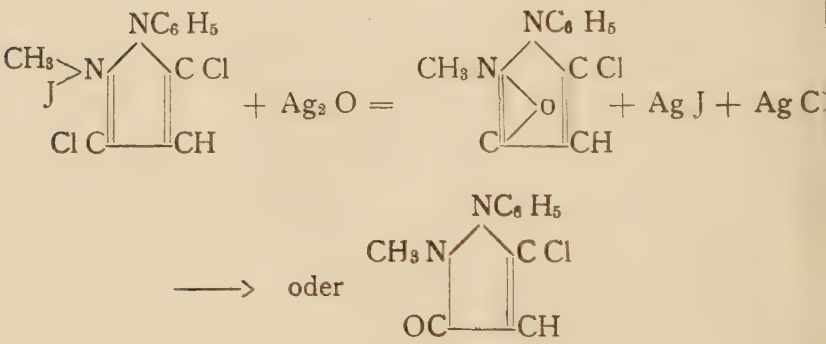
oder aber die Reaktion findet mit den Halogenen in 2- und 3-Stellung statt; die entstandene Verbindung ist dann 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-2,3-thiopyrazol



Es galt nun noch eine Stütze dafür zu finden, welche von diesen Formeln anzunehmen sei. Zu diesem Zwecke untersuchte ich die Einwirkung von Silberoxyd auf das Chlorid des 3-Chlor-Antipyrins.

Denn genau wie aus den Halogenmethylaten des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols durch Alkali das Antipyrin regeneriert wird, könnte die Reaktion auch bei dem erwähnten Chlor- oder Jodmethylat des 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazols vor sich gehen. Der Versuch wurde angestellt und zwar mit frisch gefälltem Silberoxyd. Wird die wässerige Lösung mit diesem Silberoxyd auf dem Wasserbade eingedampft und diese Operation mit weiteren Mengen Wasser noch mehrmals wiederholt, so kann aus dem Trockenrückstand mit Chloroform eine Verbindung ausgezogen werden, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin den Schmelzpunkt 117° zeigt. Sie hat nach der Elementaranalyse die empirische

Formel $C_{10} H_9 O N_2 Cl$ und gibt gleich dem mit ihr isomeren 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolon mit Eisenchlorid rotbraune Färbung, mit salpetriger Säure beim Ansäuern mit Mineralsäure Rotfärbung bezw. Abscheidung von roten Kristallen. Da die erhaltene Verbindung einen anderen Schmelzpunkt zeigt, so muss die Reaktion hier mit den Halogenen in 2- und 3-Stellung vor sich gegangen und das isomere 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3-pyrazolon entstanden sein:



Es war auch von vornherein wahrscheinlicher, dass die benachbarten und nicht die gegenüberliegenden Halogene in Reaktion treten würden. Die Reaktion beweist uns also,

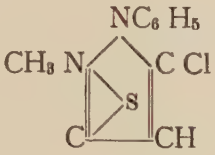
1) dass bei Halogenalkylaten von Pyrazolen stets die benachbarten Halogenatome mit Alkalien reagieren, wenn ihnen die Wahl gegeben ist,

2) bildet sie wieder eine Stütze für die von A. Michaelis[1] verteidigte Konstitution der Antipyrine, die sogenannte Betaïnformel.

---

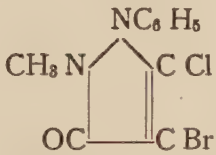
1) Ann. d. Chem., Bd. 320.

Weiter geht daraus hervor, dass auch die Umsetzung mit Schwefelnatrium in gleicher Weise stattfindet, so dass zweifellos das 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-2,3-thiopyrazol



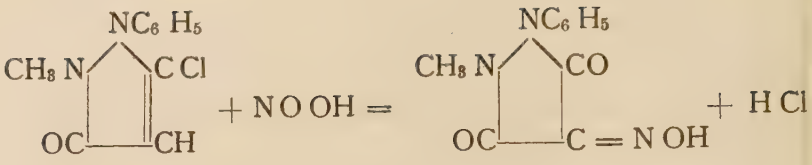
entstanden ist.

Das 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3-pyrazolon oder kurz 5-Chlor-3-Antipyrin liefert in Chloroformlösung mit Brom das 1-Phenyl-2-methyl-4-brom-5-chlor-3-pyrazolon,

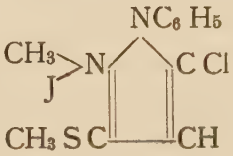


das bei 112° schmilzt und mit dem bei 152° schmelzenden 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-4-brom-5-pyrazolon isomer ist, sich sonst, in Löslichkeit, Aussehen etc., wie dieses verhält.

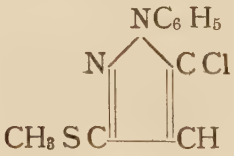
Ein Beweis dafür, dass wir es bezüglich des 3-Chlor-5-Antipyrins und 5-Chlor-3-Antipyrins tatsächlich mit zwei Isomeren zu tun haben, ist ferner das Produkt der Einwirkung von salpetriger Säure bei Anwesenheit von Mineralsäure. Es entsteht auch hier aus dem 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3-pyrazolon das Isonitrosoderivat des in 2-Stellung methylierten 1-Phenyl-3,5-pyrazolidons:



Das vorhin beschriebene 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-2,3-Thiopyrazol oder 5-Chlor-3-thiopyrin verbindet sich leicht in methylalkoholischer Lösung mit Jodmethyl zum Jodmethylat



das bei 190° schmilzt und aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Äther in gelblich weissen Flocken ausfällt. Die Verbindung spaltet beim Erhitzen Jodmethyl ab und geht in das 1-Phenyl-5-chlor-3-pseudothiopyrin oder thiomethylpyrazol über.

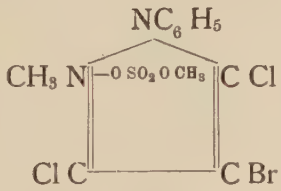


Es wird durch Destillation im Vakuum gereinigt und stellt so ein gelbes, sich allmählich bräunendes Öl dar.

Das Ausgangsmaterial für diese letzten Verbindungen war bekanntlich das 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol. Aus diesem wurde von Simon[1] durch

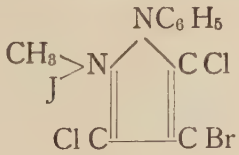
1) Inaug. Dissert. Rostock 1904.

Einwirkung von Brom das 1-Phenyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazol hergestellt. Wie jenes mit Dimethylsulfat reagiert, so lag aller Grund vor, dieses auch bei dem zweiten Körper vorauszusehen. In der Tat addiert es bei mehrstündigem Arbeiten auf dem Wasserbade mit der fünffachen Menge Dimethylsulfat ein Molekül davon. Das gebildete Sulfatmethylat ist in Wasser schwer löslich; wird das Reaktionsgemisch daher in möglichst wenig Wasser heiss gelöst, so scheidet sich beim Erkalten ein beträchtlicher Teil davon aus. Die Verbindung



bildet kleine derbe, weisse Kristalle, die bei 212° schmelzen.

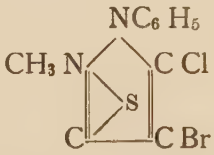
Aus der Lösung des Sulfatmethylates scheidet sich auf Zusatz von Jodkaliumlösung — und zwar schon in saurer Lösung — das Jodmethylat des 1-Phenyl-3,5-dichlor-4-brompyrazols aus.



Aus der absolut alkoholischen Lösung fällt es auf Zusatz von Äther aus; durch mehrmaliges Wiederholen dieses Verfahrens wird der Körper rein

erhalten. Er schmilzt bei 178° und ist in kaltem Wasser beinahe unlöslich.

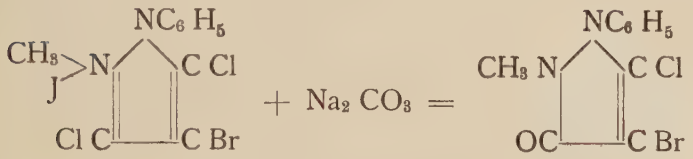
Aus der heissen wässerigen Lösung scheidet sich auf Zusatz von Schwefelnatrium das entsprechende Thiopyrin aus. Die Reaktion ist hier in der gleichen Weise vor sich gegangen, wie bei der Bildung des 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3-pyrazolons, also mit den Halogenen in 2- und 3-Stellung, so dass der entstandenen Verbindung die Formel



zukommt. Sie wird aus Alkohol umkristallisiert und schmilzt bei 185°; sie löst sich ein wenig in heissem Wasser, in kaltem ist sie so gut wie unlöslich. Mit steigender Besetzung durch Halogen sehen wir also bei allen diesen Körpern eine Abnahme der Löslichkeit in Wasser.

Bei der Neutralisation der Lösung des letzthin erwähnten Sulfatmethylates mit Natriumkarbonat hatten sich beim Erkalten lange weisse Nadeln abgeschieden; diese lösten sich leicht in Äther, Alkohol und Chloroform, schwer in Wasser und zeigten nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 97°. Die Analyse ergab 42,69% C, 2,52% H, 12,33% Cl, 25,51% Br und 9,87% N. Diese Werte liegen den für das 1-Phenyl-2-methyl-4-brom-5-chlor-(bezw. 3-chlor-)pyrazolon berechneten sehr nahe, und da das Alkali in solchen Fällen, wie wir bereits

festgestellt hatten, mit den benachbarten Halogenen reagiert, so war anzunehmen, dass folgender Vorgang eingetreten war:

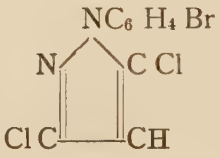


$$+ \text{Na J} + \text{Na Cl} + \text{CO}_2$$

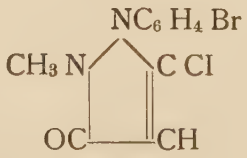
Die Verbindung verhält sich in Löslichkeit und Aussehen wie die aus dem 5-Chlor-3-Antipyrin durch Einwirkung von Brom bereits erhaltene. Jedoch zeigte sie auch nach wiederholtem Umkristallisieren immer denselben, wenn auch nicht scharfen Schmelzpunkt. Es ist demnach wohl anzunehmen, dass irgend eine Nebenreaktion stattgefunden und ein Körper sich gebildet hat, der weniger oder kein Brom enthält. So lässt sich der um 2 % zu niedrige Bromgehalt erklären, denn die Schmelzpunkte liegen nicht weit auseinander, und eine Mischung der beiden Substanzen schmilzt in der Mitte. Wäre die bei 97° schmelzende Verbindung eine ganz heterogene, so wird erfahrungsgemäss bei einer Mischung der Schmelzpunkt unter den des am niedrigsten schmelzenden Anteils herabgedrückt. Dass dieses nicht der Fall ist, würde demnach auf eine Beimischung deuten. Da die Reaktion ferner mit der Bildung des 5-Chlor-3-Antipyrins aus dem Jodmethylat des 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazols in Einklang steht, so liegt der Annahme obiger Reaktion wohl nichts im Wege.

Sie zeigt uns in charakteristischer Weise, wie labil die Halogenmethylate von halogenisierten Pyrazolen sind, und wie diese die Anhäufung von stark elektronegativen Elementen auszugleichen suchen.

Weiter steht allerdings noch die Möglichkeit offen, dass bei der Einwirkung von Brom auf das 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol dieses in den Phenylrest eingetreten ist:



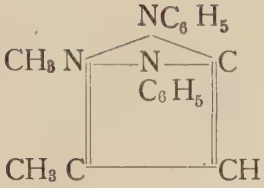
Aus dem Jodmethylat dieser Verbindung wäre dann ein 1-Bromphenyl-2-methyl-5-chlor-3-pyrazolon entstanden:



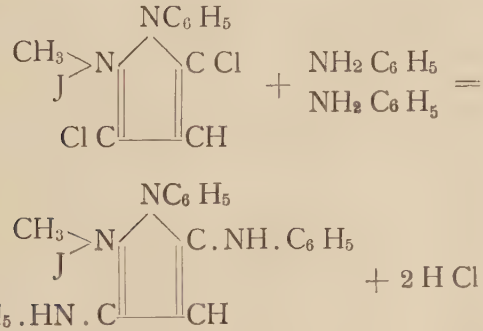
Jedoch ist diese Annahme sehr unwahrscheinlich, da die Einwirkung von Brom auf das 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol sehr leicht in der Kälte und in verdünnten Lösungen erfolgt.

Durch Erhitzen von Antipyrinchlorid mit Anilin auf 125° wurde von A. Michaelis und Hepner[1] das Anilopyrin erhalten.

1) Ber. 36, S. 3271.



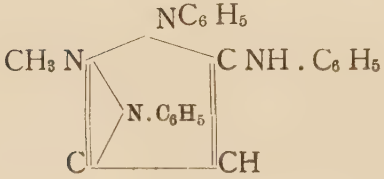
Ich stellte nun mit dem 1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-dichlorpyrazol Versuche in dieser Richtung an, wobei sich erwies, dass dieses schon auf dem Wasserbade mit Anilin reagiert. Erwärmt man die Verbindung drei Stunden lang auf dem Wasserbade mit einer überschüssigen Menge von Anilin, so erhält man durch Lösen des Produktes in Salzsäure und Ausfällen mit Natronlauge eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{22}H_{20}N_4$; die Halogenatome in 3- und in 5-Stellung sind demnach durch Anilinreste ersetzt. Die Reaktion findet in folgender Weise statt:



Die entstandene Verbindung ist das jodwasserstoffsaure Salz des 1-Phenyl-2-methyl-5-anilido-3-anilopyrins und indentisch mit einem 1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-dianilidopyrazol. Sie ist in heissem Wasser etwas löslich und schmilzt bei 112° (unscharf).

Sie löst sich in verdünnter Salzsäure unter Bildung des salzsauren Salzes; aus dieser Lösung wird die freie Base durch überschüssige Natronlauge gefällt:

+ Na OH =



+ Na Cl + H_2O

Das 1-Phenyl-2-methyl-5-anilido-3-anilopyrin schmilzt bei 190° und ist von basischer Natur. Ausser dem jodwasserstoffsauren wurde auch ein salzsaures Salz hergestellt.

Fasst man das Hauptergebnis der vorliegenden Untersuchung kurz zusammen, so kann man folgendes sagen:

1. Verbindungen, die anstelle der 3- oder 5-Methyl-Gruppe in den 3- und 5-Antipyrinen ein Chloratom enthalten, verhalten sich in vielen Punkten verschieden von diesen und sind vor allem wesentlich labiler als die Dimethylverbindungen.

2. Halogenmethylate von 3, 5 - Dichlorpyrazolen tauschen bei der Pyrinbildung die benachbarten — also die in 2- und 3-Stellung befindlichen —

Halogenatome gegen Sauerstoff oder Schwefel aus und nicht die gegenüberstehenden in 2- und 5-Stellung befindlichen.

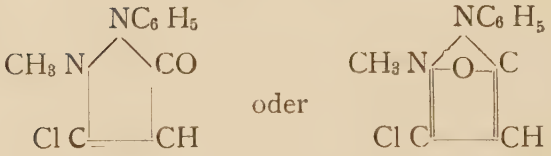
Diese Reaktionen sind gleichzeitig wieder ein Beweis für die von A. Michaelis[1] verfochtene Konstitution der Antipyrine, Thiopyrine und Selenopyrine, wonach diesen Verbindungen die sogenannte Phenolbetaïnstruktur zukommt.

3. Anilin wirkt auf das 1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-dichlorpyrazol in der Weise ein, dass zwei Anilinreste eintreten unter Bildung des 1-Phenyl-2-methyl-5-anilido-3-anilopyrins.

1) Ann. d. Chem., Band 320.

Experimenteller Teil.

1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolon, 3-Chlor-Antipyrin.



10 g 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolon wurden mit 50 g Dimethylsulfat 6 bis 8 Stunden lang im Kolben mit Rückflusskühler auf dem Wasserbade erhitzt und dann mit etwa der fünffachen Menge Wasser solange erwärmt, bis das hellbraune Reaktionsprodukt sich gelöst hat, somit auch das überschüssige Dimethylsulfat zersetzt ist. Nach der Neutralisation mit Soda oder Natronlauge wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterlässt nach dem Eindampfen ein braune, halbfeste Masse, die nach dem Trocknen auf der Tonplatte über Paraffin im Exsiccator, aus heissem Ligroïn unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert wird. Die Verbindung scheidet sich beim schnellen Abkühlen in kleinen, weissen Kristallen, bei langsamer Kristallisation in langen Nadeln oder monoklinen Zwillingskristallen ab. Die

Ausbeute beträgt 45 bis 50 % des angewandten 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolons.

Das 3-Chlor-Antipyrin hat den Schmelzpunkt 67°, löst sich sehr leicht in Chloroform, etwas schwieriger in Äther, Alkohol und Wasser; in heissem Ligroïn ist es im Verhältnis 1 : 30, in kaltem dagegen äusserst schwer löslich. Die wässerige Lösung nimmt auf Zusatz von wenig Eisenchlorid dunkelrotbraune Farbe an. Im Vakuum ist es unzersetzt destillierbar.

Die Kohlenwasserstoffbestimmung ergab:

1) bei 0,1802 angewandter Substanz 0,3779 g CO_2 und 0,0679 g H_2O,

2) bei 0,2904 g angewandter Substanz 0,6123 g CO_2 und 0,1160 g H_2O.

Die Chlorbestimmung nach Carius ergab bei 0,2070 g angewandter Substanz 0,1382 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{10}H_9ON_2Cl = 208,5$:	Gefunden:
C = 57,55 %	1) C = 57,19 %
	2) C = 57,50 „
H = 4,38 „	1) H = 4,21 „
	2) H = 4,46 „
Cl = 17,00 „	Cl = 16,52 „

Salzsaures Salz des 3-Chlor-Antipyrins.

$C_{10}H_9ON_2Cl . HCl$.

Die Base wird in verdünnter Salzsäure gelöst, auf dem Wasserbade eingedunstet und der etwas gelb gefärbte Rückstand im Exsiccator über Natronkalk

vollständig getrocknet. Das Salz bildet derbe, gelblich weisse Kristalle, die an der Luft zerfliesslich sind, und schmilzt bei 177 °.

Die Bestimmung des in Form von Salzsäure vorhandenen Chlors ergab bei 0,2354 g angewandter Substanz 0,1421 g Ag Cl.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{10} H_{10} ON_2 Cl_2 = 243,9$:	
Cl = 14,49 %	Cl = 14,92 %

Platindoppelsalz des 3-Chlor-Antipyrins.

$(C_{10} H_9 ON_2 Cl)_2 . H_2 Pt Cl_6$

Versetzt man die wässerige Lösung des 3-Chlor-Antipyrins mit überschüssiger Platinchloridwasserstofflösung, so fällt, wenn die Lösung konzentriert ist, sofort ein gelber, pulveriger Niederschlag aus, während aus verdünnten Lösungen langsam gelbrote Prismen kristallisieren. Das Doppelsalz ist in Wasser relativ schwer, in Alkohol leichter löslich und wird aus salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisiert.

Die so gewonnenen gelbroten Prismen schmelzen bei 216 ° unter Zersetzung.

Die Platinbestimmung lieferte bei 0,1008 g angewandter Substanz 0,0234 g Platin.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{20} H_{20} O_2 N_4 Cl_8 Pt = 826,4$:	
Pt = 23,56 %	Pt = 23,21 %

Golddoppelsalz des 3-Chlor-Antipyrins.

$(C_{10}\,H_9\,ON_2\,Cl)_2\,H\,Au\,Cl_4$

Die salzsaure Lösung der Base wird in der Kälte mit überschüssiger Goldchloridchlorwasserstofflösung versetzt, worauf sich das Golddoppelsalz in hellgelben Kristallen ausscheidet. Es löst sich leicht in heissem, salzsäurehaltigem Alkohol und kristallisiert daraus in grossen, gelben Kristallen vom Schmelzpunkt 121°.

Die Goldbestimmung lieferte bei 0,2902 g angewandter Substanz 0,0749 g Gold.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{20}\,H_{19}\,O_2\,N_4\,Cl_6\,Au$ = 756,9;	
Au = 26,05 %	Au = 25,80 %

Pikrat des 3-Chlor-Antipyrins.

$C_{10}\,H_9\,ON_2\,Cl\,.\,C_6\,H_3\,(NO_2)_3\,O$

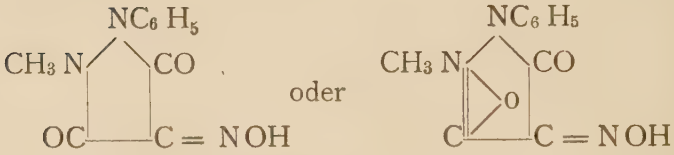
Fügt man zu der konzentrierten wässerigen Lösung der Base Pikrinsäurelösung im Überschuss, so fällt das Salz als hellgelbes, mikrokristallines Pulver aus. Zur Reinigung wird es in heissem Wasser gelöst und kristallisiert daraus in langen, gelben Nadeln, die nach dem Trocknen auf dem Tonteller den Schmelzpunkt von 130° zeigen. Es ist in Wasser ziemlich schwer, in Alkohol leicht löslich.

Die Stickstoffbestimmung lieferte bei 0,1684 g angewandter Substanz 22,6 ccm N bei einer Temperatur von 17° und 758 mm Quecksilberdruck.

Berechnet für $C_{16} H_{12} O_8 N_5 Cl = 437,6$: $N = 16,00\ \%$

Gefunden: $N = 15,74\ \%$

1-Phenyl-2-methyl-4-isonitroso-3,5-pyrazolidon, 4-Isonitroso-Malonyl-Antipyrin.



1. Molekulare Mengen 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolon und Natriumnitrit werden in wässeriger Lösung zusammengebracht und mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure angesäuert. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der im ersten Augenblick weisslich gelb ist, bald aber eine bräunliche, schliesslich intensiv rote Farbe annimmt. Nach einigen Stunden, währenddessen die Abscheidung von Kristallen beendet ist, wird derselbe abfiltriert, mit etwas Wasser gewaschen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die Verbindung wird so in feinen, hochroten Nadeln erhalten, die bei 140^0 sich zu bräunen anfangen und bei etwa 180^0 unter Zersetzung schmelzen (unscharf).

Der Körper ist leicht löslich in Alkalien, Alkohol und Äther, in heissem Wasser etwas schwerer, in kaltem Wasser dagegen nur wenig löslich. Er kristallisiert mit 1 Mol. Wasser. Kocht man ihn im

Wasserbade mit starker Salzsäure, so wird Hydroxylamin langsam abgespalten, kenntlich an der Reduktionswirkung auf Fehlings Lösung und ammoniakalische Silberlösung.

2. Derselbe Körper entsteht auch aus dem isomeren 1 - Phenyl - 2 - methyl - 5 - chlor - 3 - pyrazolon bei der gleichen Behandlung.

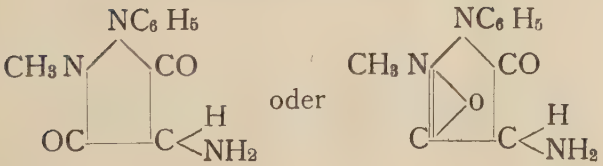
Die Bestimmung des Kristallwassers ergab bei 0,8649 g angewandter Substanz durch Trocknen bei 98° 0,0645 g Gewichtsverlust.

Die Kohlenwasserstoffbestimmung ergab bei 0,1570 g angewandter, wasserfreier Substanz 0,3158 g CO_2 und 0,0662 g H_2O.

Die Stickstoffbestimmung lieferte bei 0,1869 g wasserfreier Substanz 30,5 ccm N bei einer Temperatur von 11° und 754 mm Quecksilberdruck.

	Berechnet für		Gefunden:	
$C_{10}H_9O_3N_3 . H_2O = 237$:				
	H_2O	= 7,60 %	H_2O	= 7,457 %
C	auf	= 54,78 „	C	= 54,86 „
H	wasser-	= 4,14 „	H	= 4,71 „
N	freie Substanz	= 19,16 „	N	= 19,46 „

1-Phenyl-2-methyl-4-amido-3,5-pyrazolidon,
4-Amido-Malonyl-Antipyrin.



Die Isonitrosoverbindung des 1-Phenyl-2-methyl-3,5-pyrazolidons wird in einem Gemisch von Alkohol und Eisessig warm gelöst und tropfenweise mit einer konzentrierten Lösung von Natriumhydrosulfit solange versetzt, bis die Lösung farblos geworden ist. Es scheiden sich bald, zumal nach dem Verdünnen mit etwas Wasser, weisse Blättchen ab, die nach vollständigem Erkalten der Flüssigkeit auf der Nutsche gesammelt und aus hydrosulfithaltigem Wasser umkristallisiert werden; die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Der Amidokörper bildet weisse, glänzende Blättchen, die bald einen Stich ins Gelbe bekommen, und schmilzt bei etwa 181° unter Zersetzung; dabei färbt er sich von 140° ab allmählich braun und ist am Schmelzpunkt dunkelbraunrot geworden. In kaltem Wasser und Äther ist er sehr schwer, in heissem Wasser, Alkohol und Essigsäure relativ leicht löslich. Er ist von schwach basischer Natur und hält sich unter Lichtabschluss lange unverändert, erst nach Monaten bemerkt man dann eine Gelbfärbung; bei Einwirkung von direktem Sonnenlicht tritt schnell Bräunung ein.

Die Kohlenwasserstoffbestimmung ergab bei 0,2203 g angewandter Substanz 0,4703 g CO_2 und 0,1249 g H_2O.

Die Stickstoffbestimmung ergab bei 0,1397 g angewandter Substanz 24,4 ccm N bei 16° und 765 mm Quecksilberdruck.

Berechnet für $C_{10} H_{11} O_2 N_3 = 205$:	Gefunden:
C = 58,53 %	C = 58,23 %
H = 5,40 „	H = 6,34 „
N = 20,58 „	N = 20,80 „

Salzsaures Salz des 4-Amido-Malonyl-Antipyrins.

$(C_{10} H_{11} O_2 N_3) . 2 H Cl$

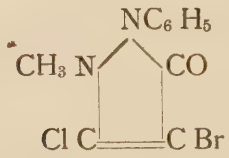
Die Base wird in heissem Alkohol gelöst, hierzu einige Tropfen konzentrierte Salzsäure und etwas Wasser zugefügt. Beim Erkalten kristallisiert ein grosser Teil des Salzes aus, der Rest kann durch Eindunsten und Trocknen über Natronkalk gewonnen werden.

Das Salz bildet, frisch bereitet, weisse Blättchen; diese nehmen jedoch in kurzer Zeit eine gelbbraune Farbe an, es ist demnach wenig beständig. In Wasser ist es leicht, in Alkohol und Äther schwer löslich. Beim Erhitzen färbt es sich gegen 140° braun und verkohlt bei höherer Temperatur, ohne dass ein Schmelzpunkt wahrgenommen wird. Es dissoziiert schnell beim Auswaschen mit Alkohol, Äther etc., so dass es nur mit stark salzsäurehaltigen Agentien behandelt werden konnte; der zu hoch gefundene Wert für Salzsäure lässt sich darauf zurückführen.

Die Bestimmung des als Salzsäure gebundenen Chlors ergab bei 0,3546 g angewandter Substanz 0,3848 g Ag Cl.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{10}H_{11}O_2N_3 . 2HCl = 277{,}9$:	
Cl = 25,51 %	Cl = 26,83 %

1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-4-brom-5-pyrazolon.



1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolon wird in Chloroform gelöst und mit einer Brom-Chloroformlösung tropfenweise bis zur schwachen Gelbfärbung versetzt. Im Gegensatz zum Antipyrin bildet sich bei der vorliegenden Verbindung kein Niederschlag, also kein Dibromid. Die Lösung wird eingedunstet und der Rückstand mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Der auf diese Weise in glänzenden, weissen Kristallen gewonnene Körper schmilzt bei 152° und löst sich leicht in Alkohol, Äther und Chloroform, nur sehr wenig in Wasser und Ligroïn; aus der alkoholischen Lösung wird er auf Zusatz von Wasser in weissen, glanzlosen Flocken abgeschieden.

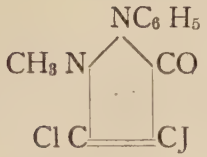
Ebenso wie in Chloroformlösung erhält man die Verbindung auch in Äther- oder Alkohollösung mit Brom.

Die Halogenbestimmung nach Carius ergab bei 0,1449 g angewandter Substanz 0,1661 g Halogensilber.

0,1617 g dieses Halogensilbers verloren beim Erhitzen im Chlorstrom 0,0224 g an Gewicht.

Berechnet für $C_{10} H_8 O N_2 Cl Br = 287,5$:	Gefunden:
Halogen = 40,14 %	Halogen = 40,05 %
Br = 27,81 %	Br = 28,52 %
Cl = 12,33 %	Cl = 11,95 %.

1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-4-jod-5-pyrazolon.



Die Chloroformlösung des 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolons wird mit einer gleichen Jodlösung tropfenweise bis zur Braunfärbung versetzt, das Gemisch auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand in Alkohol gelöst, zur Entfernung des überschüssigen Jods etwas Alkali zugesetzt und dann mit Wasser verdünnt. Die Jodverbindung scheidet sich dadurch in grau gefärbten Flocken aus; diese werden in alkoholischer Lösung einige Zeit mit Tierkohle gekocht und daraus kristallisiert.

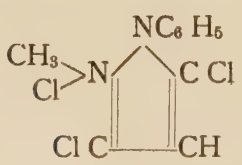
Die so erhaltenen glänzenden weissen Kristalle haben den Schmelzpunkt 182 °. Der Körper löst sich leicht in Alkohol, Äther, Chloroform, fast garnicht in Wasser. Die Bildung der Jodverbindung geschieht nicht so leicht als die der entsprechenden

Bromverbindung, denn verdünnt man die zusammengebrachten Lösungen sofort mit Wasser, so scheidet sich nur sehr wenig davon aus; ein Zeichen, dass zur vollständigen Substitution des Jods Wärme notwendig ist.

Die Halogenbestimmung ergab bei 0,1502 g angewandter Substanz 0,1713 g Halogensilber.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{10} H_8 O N_2 Cl J = 334,5$:	
Halogen = 48,55 %	Halogen = 48,94 %.

1-Phenyl-2-chlormethyl-3,5-dichlorpyrazol.



1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-5-pyrazolon wird mit der doppelten Menge Phosphoroxychlorid 1½ bis 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt, das Gemisch sodann unter guter Eiskühlung — es tritt andernfalls Bildung von viel Dichlorpyrazol ein — mit Wasser versetzt und vom nebenher gebildeten Dichlorpyrazol abfiltriert. Das Filtrat wird jetzt mit Natriumkarbonat alkalisch gemacht, gegebenenfalls noch zur Entfernung der lezten Anteile von Dichlorpyrazol mit Äther ausgeschüttelt, auf dem Wasserbade vorsichtig eingedunstet, das hinterbleibende

Salzgemisch im Exsikkator vollständig getrocknet und mit absolutem Alkohol in der Wärme mehrmals extrahiert. Die gesammelten Auszüge werden eingedunstet, der Rückstand in wenig Alkohol gelöst und daraus das Chlormethylat des 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazols durch Zufügen von viel Äther gefällt. Durch Wiederholen dieses Verfahrens und Waschen mit Äther wird die Verbindung rein erhalten. Sie stellt so feine, weisse, mikroskopische Kristalle dar, die 1 Molekül Wasser enthalten und in Wasser und Alkohol leicht, in absolutem Äther unlöslich sind.

Die Verbindung sintert bei 110° zusammen und schmilzt wasserfrei bei 155 bis 158°. Sie spaltet sehr leicht Chlormethyl ab, viel leichter als die entsprechende Verbindung des Antipyrins. Die Kristallwasserbestimmung lieferte daher auch ungenaue Resultate, da immer mit dem Wasser auch etwas Chlormethyl abgespalten wurde. 0,2782 g Substanz verloren durch Trocknen bei 98° 0,0274 g an Gewicht, was 9,80 % entspricht, während sich für 1 Molekül H_2O 6,93 % berechnen; dagegen ergaben sich richtige Mengen Chlor in der wasserhaltigen und wasserfreien Substanz.

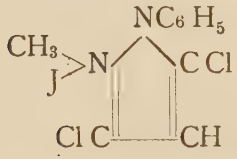
Die Halogenbestimmung nach Carius ergab bei 0,1660 g angewandter, wasserhaltiger Substanz 0,2563 g Chlorsilber.

Die Bestimmung des Chlors der Chlormethylgruppe ergab bei 0,3084 g getrockneter Substanz 0,1618 g AgCl.

Berechnet für $C_{10}H_9N_2Cl_3$:
$+ H_2ON$ = Halogen = 37,78 %
Cl der Chlormethylgruppe = 13,47 %.

Gefunden:
Halogen = 38,17 %
Cl der Chlormethylgruppe = 12,97 %.

1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-dichlorpyrazol.



10 g 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol werden mit 50 g Dimethylsulfat drei Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, das Reaktionsprodukt durch Erwärmen mit Wasser gelöst, die Lösung nach dem Filtrieren mit Natriumkarbonat neutralisiert und die äquivalente Menge Jodkaliumlösung zugesetzt. Der grösste Teil des Jodmethylates scheidet sich hierauf beim Erkalten ab, sofern die Lösung nicht zu sehr mit Wasser verdünnt war, und wird abfiltriert, während der noch in Lösung befindliche Restanteil am besten mit Chloroform ausgeschüttelt wird; auch durch Konzentrieren der Lösung kann er gewonnen werden. Das Rohprodukt kann entweder wie das Chlormethylat durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Äther gereinigt werden oder noch zweckmässiger durch Umkristallisieren aus heissem Wasser. Der

Körper stellt, auf die letzte Art erhalten, ein lockeres, weisses, kristallines Pulver dar mit einem Stich ins Gelbe. Er kristallisiert mit 2 Molekülen H_2O und ist ziemlich leicht löslich in Alkohol und heissem Wasser, noch leichter in Chloroform, unlöslich in absolutem Äther. Beim Erhitzen bemerkt man von etwa 140° ab eine allmählich eintretende Braunfärbung. Schmelzpunkt der wasserfreien Verbindung 166—167°.

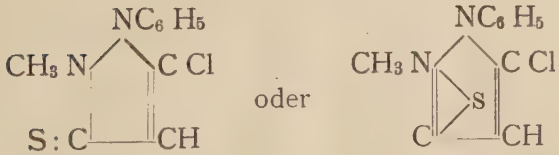
Die Kristallwasserbestimmung ergab bei 0,3899 g angewandter Substanz 0,0373 g Gewichtsverlust.

Die Jodbestimmung ergab bei 0,2845 g angewandter wasserhaltiger Substanz 0,1745 g AgJ.

Die Halogenbestimmung nach Carius ergab bei 0,2376 g wasserhaltiger angewandter Substanz 0,3173 g Halogensilber.

Berechnet für $C_{10}H_9N_2JCl_2.2H_2O = 391$:	Gefunden:
H_2O = 9,21 %	H_2O = 9,31 %
J = 32,45 „	J = 33,15 „
Halogen = 50,60 „	Halogen = 50,60 „

1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3-thiopyrazolon, 5-Chlor-3-Thiopyrin.



Diese Verbindung fällt aus der heiss gesättigten wässerigen Lösung des 1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-

dichlorpyrazols auf Zusatz von überschüssiger Schwefelnatriumlösung beim Erkalten zum grössten Teil aus; der noch in Lösung befindliche Rest wird durch Konzentrieren der Flüssigkeit gewonnen. Die abgeschiedenen gelblichen Flocken werden auf der Nutsche mit etwas Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Die Verbindung wird daraus in weissen, glanzlosen, kleinen Kristallen erhalten, die bei 122—124 ° schmelzen. Sie löst sich schwer in heissem Wasser, leicht in Alkohol, Äther und Chloroform und gibt mit schwefeliger Säure die für Thiopyrine charakteristische gelbe Fällung.

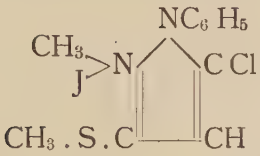
Wendet man zur Darstellung an Stelle des Jodmethylates das Chlormethylat des 3,5-Dichlorpyrazols an, so scheidet sich, da dieses Salz in Wasser ganz leicht ist, auf Zusatz von Schwefelnatrium in der konzentrierten Lösung das Thiopyrazolon beinahe quantitativ aus.

Die Halogen- und Schwefelbestimmung ergab bei 0,2064 g angewandter Substanz 0,1299 g Ag Cl und 0,2199 g $B_2 SO_4$.

Die Kohlenwasserstoffbestimmung ergab bei 0,1013 g angewandter Substanz 0,1984 g CO_2 und 0,0388 g H_2O.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{10} H_9 N_2 Cl S = 224,5$	
Cl = 15,78 %	Cl = 15,56 %
S = 14,25 „	S = 14,63 „
C = 53,45 „	C = 52,89 „
H = 4,04 „	H = 4,24 „

Jodmethylat des 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3-pyrazolons.



Eine methylalkoholische Lösung von 1 g 5-Chlor-3-thiopyrin wird mit 3 g Jodmethyl zehn Minuten lang auf dem Wasserbade erwärmt, die Lösung darauf eingedunstet, und der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und mit Äther gefällt; durch Wiederholen des Lösens in Alkohol und Ausfällens mit Äther wird die Verbindung rein gewonnen.

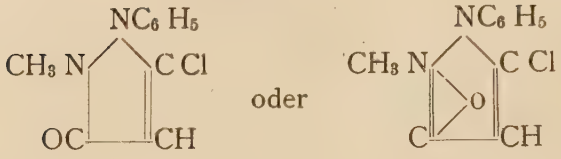
Sie stellt ein weisses, kristallines Pulver dar vom Schmelzpunkt 190 ° und ist in Alkohol, Methylalkohol und Chloroform leicht löslich, unlöslich in reinem Äther.

Beim Erhitzen spaltet die Verbindung Jodmethyl ab, indem ein braunes Öl überdestilliert, das bei nochmaliger Destillation im Vakuum eine hellgelbe Farbe annimmt. Dasselbe ist wahrscheinlich das 1-Phenyl-5-chlor-3-thiomethylpyrazol oder Pseudothiopyrin. Dieses konnte jedoch nicht in analysenreinem Zustande erhalten werden.

Die Halogenbestimmung des Jodmethylates nach Carius lieferte bei 0,2365 g angewandter Substanz 0,2456 g Halogensilber.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{11} H_{12} N_2 S Cl J = 366,5$:	
Halogen = 44,31 %	Halogen = 44,56 %

1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3-pyrazolon,
5-Chlor-3-Antipyrin.



Zur Darstellung dieser mit der zuerst beschriebenen isomeren Verbindung wird das 1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-dichlorpyrazol in heissem Wasser gelöst, mit der fünffachen Menge frisch gefälltem, feuchtem Silberoxyd auf dem Wasserbade eingedampft und dieses mit neuen Mengen Wasser wiederholt. Der vollständig getrocknete Rückstand wird dann mehrmals mit Chloroform extrahiert und die Lösung, die das 5-Chlor-3-Antipyrin enthält, filtriert und eingedampft. Der braune Rückstand wird auf dem Tonteller getrocknet, in heissem Ligroïn gelöst und eine halbe Stunde mit Kohle gekocht. Aus der heiss filtrierten Lösung fällt die Verbindung in weissen monoklinen Nadeln oder Prismen aus.

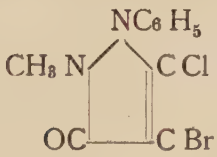
Sie schmilzt bei 117°, ist in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich, in kaltem Ligroïn sehr schwer, in heissem Ligroïn jedoch wesentlich leichter als die isomere Verbindung. Gleich dem 3-Chlor-5-Antipyrin gibt sie mit Eisenchlorid dunkelrotbraune Färbung und mit salpetriger Säure bei Anwesenheit von Salz- oder Schwefelsäure dieselbe Isonitrosoverbindung, das 1-Phenyl-2-methyl-4-isonitroso-3,5-pyrazolidon.

Die Chlorbestimmung ergab bei 0,2411 g angewandter Substanz 0,1633 g Ag Cl.

Die Stickstoffbestimmung ergab bei 0,1333 g angewandter Substanz bei 24 ° und 761 mm Quecksilberdruck 15,8 ccm N.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{10} H_9 O N_2 Cl = 208,5$:	
Cl = 17,00 %	Cl = 16,75 %
N = 13,42 %	N = 13,64 %.

1-Phenyl-2-methyl-4-brom-5-chlor-3-pyrazolon.



Die Chloroformlösung des 5-Chlor-3-Antipyrins wird mit Brom-Chloroformlösung tropfenweise bis zur schwachen Gelbfärbung versetzt, auf dem Wasserbade eingedampft, durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Wasser gereinigt und zuletzt noch aus Alkohol umkristallisiert. Die erhaltenen weissen glänzenden Kristalle lösen sich leicht in Chloroform, Alkohol und Äther, nur sehr wenig in heissem Wasser. Die Verbindung, die demnach in ihren Eigenschaften dem mit ihr isomeren 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-4-brom-5-pyrazolon sehr ähnlich ist, schmilzt bei 112 °; hier ist also durch den

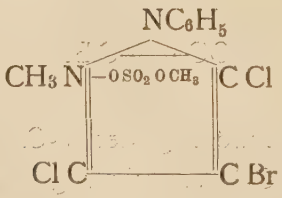
Bromeintritt der Schmelzpunkt erniedrigt, während bei der isomeren Verbindung das Gegenteil stattgefunden hatte.

Die Halogenbestimmung ergab bei 0,1913 g angewandter Substanz 0,2192 g Halogensilber.

Die Stickstoffbestimmung ergab bei einer Temperatur von 24 ° und 767 mm Quecksilberdruck 10,6 ccm N.

Berechnet für $C_{10}H_8ON_2ClBr = 287,5$:	Gefunden:
Halogen = 40,14 %	Halogen = 39,91 %
N = 9,73 %	N = 9,45 %.

Sulfatmethylat des 1-Phenyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazols.

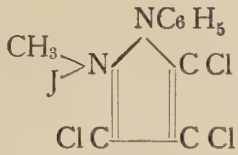


Erwärmt man 1-Phenyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazol mit der fünffachen Menge Dimethylsulfat drei Stunden lang auf dem Wasserbade, so löst sich das Gemisch jetzt allmählich in heissem Wasser auf. Beim Erkalten fällt — sofern die Lösung nicht zu verdünnt war — ein grosser Teil des schwer löslichen Sulfatmethylates aus. Es wird aus heissem Wasser umkristallisiert; die erhaltenen weissen, derben Kristalle zeigen den Schmelzpunkt 210 °.

Die Schwefelbestimmung lieferte bei 0,2071 g angewandter Substanz 0,1089 g $BaSO_4$.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{11}H_{11}O_4N_2Cl_2BrS = 417{,}9$:	
S = 7,65 %	S = 7,22 %.

1-Phenyl-2-jodmethyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazol.



Das Einwirkungsprodukt von Dimethylsulfat auf das 1-Phenyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazol wird nach dem Lösen in Wasser, ohne diese vorher zu neutralisieren, mit der äquivalenten Menge Jodkaliumlösung versetzt. Beim Erkalten fällt das Jodmethylat in gelbgefärbten, flockigen Kristallen aus. Diese werden entweder durch Lösen in absolutem Alkohol und Ausfällen mit Äther oder durch Umkristallisieren aus heissem Wasser gereinigt. Die Verbindung bildet, aus alkoholischer Lösung mit Äther gefällt, kleine weisse, filzige Nadeln, die bei 178 ° schmelzen. In heissem Wasser löst sie sich allmählich in geringem Masse und kristallisiert daraus beim Erkalten in gelblichen, langen Nadeln.

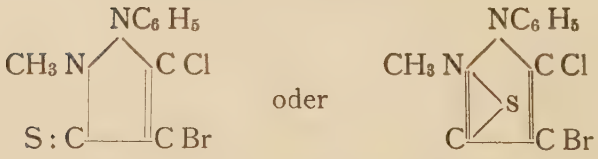
Bei längerem Kochen mit Wasser scheint die Verbindung jedoch infolge von Hydrolyse eine

geringe Menge von 4-Brom-5-chlor-3-Antipyrin zu bilden, denn es wurden bei der Analyse einer aus Wasser kristallisierten Probe zu geringe Werte für Jod erhalten Die Analyse wurde deshalb nochmals und zwar mit durch Äther aus alkoholischer Lösung gefällter Substanz vorgenommen.

Die Jodbestimmung ergab bei 0,2351 g angewandter Substanz 0,1245 g Ag J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{10} H_8 N_2 Cl_2 Br J = 433,9$:	
J = 29,26 %	J = 28,62 %.

1-Phenyl-2-methyl-4-brom-5-chlor-3-thiopyrazolon, 4-Brom-5-chlor-3-Thiopyrin.



Das 1-Phenyl-2-jodmethyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazol wird in heissem Wasser gelöst und mit einer überschüssigen Menge von Schwefelnatriumlösung versetzt, worauf sich das Thiopyrazolon in weissen Flocken abscheidet. Diese werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert.

Die so erhaltenen weissen, glanzlosen Prismen schmelzen bei 185 °. In Alkohol, Chloroform und

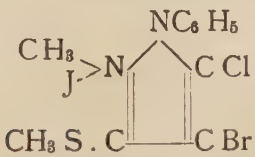
Äther ist die Verbindung leicht löslich, sehr wenig in heissem Wasser und fast unlöslich in kaltem. Mit schwefliger Säure gibt sie eine gelbe Trübung, bezw. Fällung, die bekannte Thiopyrin-Reaktion.

Die Schwefelbestimmung ergab bei 0,1781 g angewandter Substanz 0,1419 g $BaSO_4$.

Die Halogenbestimmung ergab bei 0,1937 g angewandter Substanz 0,2103 g Halogensilber.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{10}H_8N_2ClBrS = 303,5$:	
S = 10,54 %	S = 10,94 %
Halogen = 38,02 %	Halogen = 37,81 %.

Jodmethylat des 1-Phenyl-2-methyl-4-brom-5-chlor-3-thiopyrazolons.



1 g 1-Phenyl-2-methyl-4-brom-5-chlor-3-thiopyrazolon wird in Methylalkohol gelöst und mit 3 g Methyljodid zehn Minuten lang auf dem Wasserbade erwärmt. Man bemerkt bald eine Braunfärbung; jetzt wird das Gemisch in einer Glasschale zur Trockne verdampft, der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und durch Zusatz von Äther gefällt.

Die erhaltenen, weissen, filzigen Kristalle schmelzen bei 173 ° unter Zersetzung, und lösen sich leicht in Chloroform und Alkohol, schwer in Wasser, in trockenem Äther sind sie unlöslich.

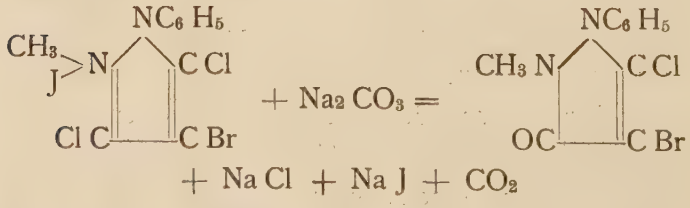
Die Halogenbestimmung nach Carius ergab bei 0,2259 g angewandter Substanz 0,2857 g Halogensilber.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{11} H_{11} N_2 S Cl Br J = 445,5$:	
Halogen = 54,40 %	Halogen = 54,13 %

Einwirkung von Alkali auf das Sulfatmethylat des 1-Phenyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazols.

Erwärmt man die konzentrierte wässerige Lösung des 1-Phenyl-2-sulfatmethyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazols mit Sodalösung, so bemerkt man bald eine Trübung der Flüssigkeit. Beim Erkalten scheiden sich lange, weisse Nadeln ab, durch Konzentrieren der Lösung gewinnt man weitere Mengen desselben Körpers. Die abgeschiedenen Kristalle sind leicht löslich in Alkohol und Äther, ziemlich schwer löslich in Wasser und schmelzen nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 97—98 °.

Entsprechend der Bildung des 5-Chlor-3-Antipyrins ist hier aller Wahrscheinlichkeit nach die analoge Verbindung, die in 4-Stellung noch Brom enthält, nach folgender Gleichung entstanden:



Denn man erhält dieselbe Verbindung auch durch Eindampfen der wässerigen Lösung des 1-Phenyl-

2-jodmethyl-4-brom-3,5-dichlorpyrazols mit frisch gefälltem Silberoxyd. Die ausgeführte Analyse ergab jedoch 2,3 % weniger Brom und 1 % mehr Kohlenstoff, als jener Verbindung entspricht.

Dieser Körper wurde bereits auf anderem Wege erhalten — durch Einwirkung von Brom auf das 5-Chlor-3-Antipyrin — und bei diesem ein scharfer Schmelzpunkt von 112° festgestellt, während der hier erhaltene stets bei 97—98° schmilzt. Wir können daher wohl auf Grund der gefundenen Analysenwerte sagen, dass die fragliche Substanz eine bromärmere oder bromfreie Beimischung enthält, die durch Kristallisation nicht abzuscheiden ist.

1. Die Kohlenwasserstoffbestimmung ergab bei 0,1086 g angewandter Substanz 0,1700 g CO_2 und 0,0389 g H_2O.

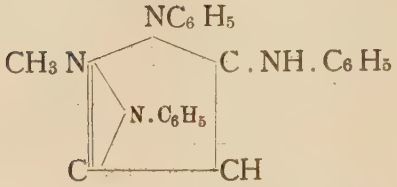
2. Die Halogenbestimmung ergab bei 0,1666 g angewandter Substanz 0,1836 g Halogensilber.

3. 0,1693 g des Halogensilbers zeigten nach dem Erhitzen im Chlorstrom einen Gewichtsverlust von 0,0222 g.

4. Die Stickstoffbestimmung ergab bei 0,1323 g Substanz 11,2 ccm N bei 20° und 761 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{10}H_8N_2OClBr = 287,5$:	Gefunden:
C = 41,73 %	C = 42,69 %
H = 2,78 „	H = 2,52 „
Halogen = 40,14 „	Halogen = 38,39 „
Br = 27,81 „	Br = 25,51 „
Cl = 12,33 „	Cl = 12,40 „

1-Phenyl-5-anilido-3-anilopyrin.



Zur Darstellung dieser Verbindung wird ein Molekül 1-Phenyl-2-jodmethyl-3,5-dichlorpyrazol mit $2^1/_2$ Molekülen Anilin drei Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsprodukt, das jodwasserstoffsaure Salz obiger Verbindung neben etwas Anilin, löst sich nur sehr wenig in kochendem Wasser, aus dem der gelöste Anteil beim Erkalten ausfällt. Zur Gewinnung der freien Base wird es daher in verdünnter Salzsäure gelöst und jene mit Natronlauge abgeschieden. Der gelbliche Niederschlag wird abfiltriert, zur Entfärbung in alkoholischer Lösung mit Tierkohle gekocht und daraus durch Zufügen von Wasser gefällt.

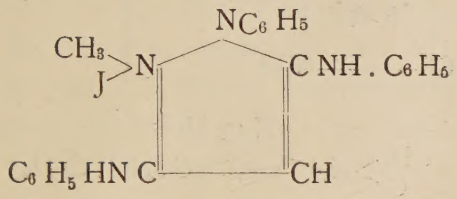
Die Verbindung wird so als weisses, voluminöses Pulver erhalten vom Schmelzpunkt 190°. Sie ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Äther, unlöslich in Wasser und besitzt ausgeprägt basischen Charakter.

Die Kohlenwasserstoffbestimmung ergab bei 0,1319 g angewandter Substanz 0,3734 g CO_2 und 0,0720 g H_2O.

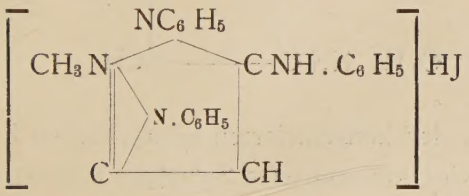
Die Stickstoffbestimmung ergab bei 0,1171 g angewandter Substanz 16,6 ccm N bei 19° und 770 mm Quecksilberdruck.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{22} H_{20} N_4 = 340,2$:	
C = 77,65 %	C = 77,21 %
H = 5,88 „	H = 6,11 „
N = 16,47 „	N = 16,79 „

Jodwasserstoffsaures Salz des 1-Phenyl-2-methyl-5-anilido-3-anilopyrins.



oder

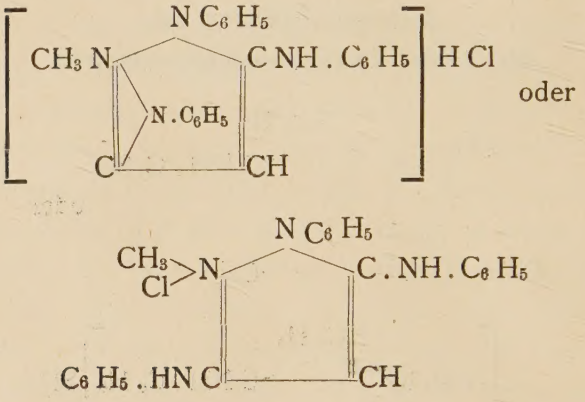


Das Einwirkungsprodukt von Anilin auf 1-Phenyl--2-jodmethyl-3,5-dichlorpyrazol ist unmittelbar das obige Salz. Zwecks Reindarstellung wird es mit viel Wasser unter Zusatz von Tierkohle gekocht; das Salz, das sich darin — wenn auch nur sehr schwierig — aufgelöst hat, kristallisiert beim Erkalten in gelblich weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 112 ° (unscharf).

Die Jodbestimmung ergab bei 0,1511 g angewandter Substanz 0,0738 g Ag J.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{22}H_{20}N_4 . HJ$:	
$J = 27{,}11\ \%$	$J = 26{,}41\ \%$.

Salzsaures Salz des 1-Phenyl-2-methyl-5-anilido-3-anilopyrins.



Zu der konzentrierten alkoholischen Lösung der Base wird konzentrierte Salzsäure und etwas Wasser zugesetzt, worauf das Salz in glänzenden, weissen Blättchen ausfällt. Es kann nicht mit Alkohol oder Wasser gewaschen werden und wird daher nach dem Abfiltrieren über Natronkalk getrocknet. Schmelzpunkt 145 °.

Die Chlorbestimmung ergab bei 0,1630 g Substanz 0,0600 g Ag Cl.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{22}H_{20}N_4 . H Cl$:	
$Cl = 9{,}41\ \%$	$Cl = 9{,}10\ \%$.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis im chemischen Institut der Universität Rostock ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Michalis, sage ich meinen herzlichen Dank für die freundliche Unterstützung und die mannigfachen Ratschläge, die er mir während meiner Arbeit stets zu teil werden liess.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Otto Paul Kirstein, evangelischer Konfession, wurde am 7. Mai 1887 als Sohn des Färbereibesitzers Otto Kirstein zu Landsberg in Ostpreussen geboren. Ostern 1893 trat ich in die dortige Stadtschule ein, blieb hier zwei Jahre und erhielt dann etwa drei Jahre lang Unterricht durch Herrn Pfarrer Lukas, ebenfalls in meiner Vaterstadt. Von Ostern 1898 ab besuchte ich das „Städtische Realgymnasium" zu Königsberg i. Pr. und erhielt hier Ostern 1902 den Berechtigungsschein für den einjährig-freiwilligen Militärdienst bei der Versetzung nach Obersekunda. Am 1. Juli desselben Jahres trat ich in den Apothekerberuf ein, bestand nach der vorgeschriebenen dreijährigen Lehrzeit die Vorprüfung zu Königsberg i. Pr. mit der Note „sehr gut" im September 1905. Vom 1. Oktober 1905 bis 31. März 1907 war ich als Gehilfe zu Königsberg i. Pr. tätig und begab mich sodann studierenshalber nach Rostock. Am 14. Juni 1909 bestand ich hier die pharmazeutische Prüfung mit der Note „sehr gut". Von der Zeit an widmete ich mich neben Physik und Botanik rein chemischen Studien. Am 28. April 1910 bestand ich die chemische Verbandsprüfung und am 18. Dezember 1911 die Promotionsprüfung.